

**Klinische Untersuchungen
der Gewebekonzentrationen von
Cepovenin, einem Derivat der
Cephalosporinsäure**

von

Cheung Chi Fong

aus

Hong Kong



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548222_0063

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen - Nürnberg

(Direktor: Prof. Dr. med. G.Hegemann)

Klinische Untersuchungen der Gewebskonzentrationen von Cepovenin, einem Derivat der Cephalosporinsäure



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt

von

Cheung Chi Fong

aus

Hong Kong

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. med. E. Rügheimer
Referent: Privatdozent Dr. med. Erich Mühe
Korreferent: Professor Dr. med. Gerd Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.1978

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Literaturübersicht zur Pharmakologie der Cephalosporine	3
a) Allgemeiner Teil	
b) Spezieller Teil	
Methodik	8
a) Patientengut	
b) Applikation der Testsubstanz	
c) Entnahme und Aufbereitung des Untersuchungsmaterials	
d) Mikrobiologische Bestimmung der Antibiotikaspiegel	
Ergebnisse	13
Diskussion	37
Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	45

Da Infektionen fast immer die Gewebe und nur selten das Blut allein betreffen, ist letztlich doch der Gewebespiegel für die therapeutische Wirksamkeit eines Antibiotikums entscheidend. Ein ausreichend hoher und genügend lange anhaltender Wirkstoffspiegel am Orte der Infektion ist die Voraussetzung für eine gute Wirksamkeit des betreffenden Antibiotikums.

Mitentscheidend sind sicherlich auch die pharmakokinetischen Eigenschaften des Antibiotikums, seine Resorption und Elimination, seine Verteilung im Organismus, seine pH-Abhängigkeit und Eiweißbindung. Informationen darüber lassen sich nur gewinnen, indem man die zeitabhängige Verteilung des Antibiotikums in den verschiedenen Kompartimenten des Organismus untersucht.

Serumkonzentrationen lassen nicht ohne weiteres Rückschlüsse auf die Spiegel in den verschiedenen Geweben zu. Es kann nur eine Bestimmung der Antibiotikamengen in den einzelnen Geweben genauere Auskunft über die Verteilung im Organismus geben. So werden mannigfach Gewebespiegelbestimmungen an Tieren durchgeführt. Ergebnisse aus Tierversuchen sagen jedoch über die Verhältnisse beim Menschen wenig aus, da die verschiedenen Tierspezies untereinander und im Vergleich zum Menschen unterschiedlich reagieren (5).

Die Bestimmung von Konzentrationsverläufen im Serum ist hinsichtlich der Materialgewinnung problemlos. Dagegen ist die Konzentrationsbestimmung an menschlichen Gewebeproben aus verständlichen Gründen mit methodischen Schwierigkeiten verbunden und ist nur in sehr begrenztem Umfang

möglich. Wegen der Verschiedenheit der Versuchspersonen untereinander lassen sich kaum homologe Gruppen zusammenstellen. Da die notwendige Therapie durch die Versuche nicht beeinflußt werden darf, können die Versuchsbedingungen auch nicht wie im Tierversuch standardisiert werden.

Der Antibiotikagehalt und die Konzentrationsverläufe in den leichter zu gewinnenden Körperflüssigkeiten wie Urin, Serum, Liquor sind beim Menschen schon oft bestimmt worden. Über die Verhältnisse in den vorwiegend den Chirurgen interessierenden Stütz- und Weichteilgeweben liegen meist nur Einzelbeobachtungen vor, während systematische Untersuchungen fehlen.

Bei der vorliegenden Arbeit wird die Konzentration von Cephalothin-Natrium (Cepovenin^R), dem Natriumsalz der 7-(2-Thienylacetamido)-cephalosporansäure in verschiedenen Geweben des Menschen im Vergleich zum Serumspiegel untersucht.

Literaturübersicht zur Pharmakologie der Cephalosporine

a) Allgemeiner Teil

Die chemotherapeutischen Erfolge des Penicillins führten schon früh zu einer weiteren Suche nach Mikroorganismen, die die Penicillinausbeute zu steigern vermögen, oder die andere Antibiotika produzieren. Schon bald erkannte man, daß Penicillin produzierende Stämme weit verbreitet sind, und daß die Penicillin-Bildung nicht allein auf *Penicillium notatum* Westling beschränkt ist, sondern bei den verschiedensten Arten der Gattung *Penicillium* und *Aspergillus* aus der Familie der *Aspergillaceae* beobachtet wird. Zur gleichen Familie zählt der Genus *Emericellopsis*, zu dem wiederum unter anderen das *Cephalosporium acremonium* gehört (2).

Im Jahre 1945 wurde von Prof. Josef Brotzu (6, 32, 35) aus diesem auf Sardinien gefundenen Stamm von *Cephalosporium acremonium* eine Gruppe von Antibiotika isoliert, die bei den ersten Versuchen *in vitro* ein den Penicillinen vergleichbares Wirkungsspektrum aufwiesen. Chemische Untersuchungen von Abraham und Newton ergaben dann 1956 (2, 3, 6, 32), daß in der Cephalosporin-Gruppe drei verschiedene Antibiotika enthalten waren:

- 1) Cephalosporin P, chemisch verwandt mit Fusidinsäure, weist eine Steroidstruktur auf und besitzt nur ein schmales Wirkungsspektrum.
- 2) Cephalosporin N, Derivat der 6-Aminopenicillansäure, erweist sich als echtes Penicillin.
- 3) Cephalosporin C ist ein beta-Lactam-dihydrothiazin-Derivat und den Penicillinen strukturmäßig nahe verwandt. Heute werden nur noch Verbindungen der beta-Lactam-dihydrothiazine als Cephalosporine bezeichnet.

Cephalosporin C ist säurestabil bis pH 2,5 und wird im alkalischen Bereich rasch inaktiviert. Die Inaktivierung erfolgt unter Öffnung des beta-Lactam-Ringes durch die Cephalosporinase, eine der Penicillinase ähnliche beta-Lactamase (32).

Nachdem Cephalosporin C gegen Staphylokokken nur schwach wirksam ist und praktisch nur 0,1% der Penicillin-G-Wirkung besitzt, führten chemische Versuche zu den halbsynthetischen Cephalosporinen, um ein breiteres antibakterielles Wirkungsspektrum und günstigere pharmakokinetische Eigenschaften zu erhalten.

Das Grundgerüst der halbsynthetischen Cephalosporine stellt die 7-Aminocephalosporansäure dar, die große chemische Ähnlichkeit zum Grundkörper der Penicilline, der 6-Aminopenicilliansäure, aufweist. Die Umwandlungen erfolgen an den Seitenketten C_3 und C_7 auf rein chemischem Wege. Diese halbsynthetischen Cephalosporine sind Breitspektrumantibiotika vom bakteriziden Wirkungstyp. Ihr Wirkungsmechanismus beruht wie bei den Penicillinen in einer Hemmung der Biosynthese der Bakterienzellwand (2, 28, 29).

b) Spezieller Teil

Auf der Suche nach neuen halbsynthetischen Cephalosporinen wurde neben Cephaloridin, Cephalixin, Cephaloglycin und Cefazolin seit 1962 auch das Cephalothin entwickelt. Es entsteht durch Acylierung von 7-Aminoccephalosporansäure mit Thienyl-2-essigsäure an C_7 . Es hat die Summenformel $C_{16}H_{16}N_2O_6S_2$. Das Natriumsalz des Cephalothins (Cepovenin^R) hat ein Molekulargewicht von 418,4; sein Natriumanteil beträgt 55 mg/g (28, 32, 35).

Cephalothin ist eine leicht cremefarbene kristalline Substanz, die in trockenem Zustand eine sehr hohe Stabilität besitzt und verhältnismäßig gut wasserlöslich ist (250 - 300 mg pro ml Aqua dest.). Die wäßrige Cephalothin-Lösung hat einen pH-Wert von 5,2 und zeigt bei 37 Grad Celsius nach 12 Stunden einen Aktivitätsverlust von 11-23%, nach 24 Stunden von 36-39% (9, 11, 16, 22, 33).

Im Humanserum beträgt die Inaktivierung bei 4 Grad Celsius in 24 Stunden 10%. Durch Schwankungen im pH-Bereich zwischen 5 und 8 wird die antibiotische Aktivität nicht nennenswert verändert. Die Serumeiweißbindung wird je nach Versuchsbedingungen mit 58-66% angegeben (4, 10, 19). Obwohl Cephalothin relativ säurestabil ist, wird es jedoch im Gastrointestinaltrakt nicht resorbiert, so daß eine parenterale Applikation notwendig ist.

Die Resultate der systematischen Serumspiegelbestimmungen nach einmaliger i.m. Injektion von 500 mg Cephalothin liegen nach Untersuchungen von P. Naumann bis zur ersten Stunde nach Applikation dicht beisammen. Im weiteren Verlauf kommt es infolge der individuell unterschiedlichen Elimination zu einer stärkeren Abweichung der einzelnen Meßwerte vom Mittel. Ein hoher Initialwert 1 Stunde nach Injektion (bei 500 mg zwischen 5,0 und 9,4 mcg/ml) wurde angegeben (21). Innerhalb von 4-6 Stunden können keine meßbaren Serumkonzentrationen mehr nachgewiesen werden (16). Daraus leitet sich die Notwendigkeit eines 4-6 stündlichen Applikationsintervalles ab. Die errechnete Serumhalbwertszeit beläuft sich bei Cephalothin auf durchschnittlich $42,3 \pm 2,5$ Min. (4, 16, 22). Nach Walter und Heilmeyer beträgt sie 40 Min. Egetmeier und Mitarb. nennen für gesunde Probanden 30 Min. und Griffith und Black nur 27 Min.

Cephalothin wird zu etwa 75% in biologisch aktiver Form glomerulär filtrierte, aber in erster Linie tubulär sezerniert (4, 16, 21, 35). Im Urin werden Spitzenkonzentrationen vor allem während der ersten sechs Stunden erreicht (zwischen 600 und 2600 mcg/ml nach Gabe von 500 mg Cephalothin). Außer der Elimination durch die Niere wird noch eine Desacetylierung durch eine Acetylesterase vorwiegend in der Leber angenommen (11, 26), die jedoch quantitativ von geringer Bedeutung, vielleicht aber für den mehrphasigen Verlauf der Serumkonzentrationen ausschlaggebend ist (4, 11, 21, 32). Das Desacetyl-Cephalothin (25-40%) besitzt bei gleichem Wirkungsspektrum eine geringere antibakterielle Aktivität als Cephalothin selbst (4, 32).

In vitro-Empfindlichkeitsuntersuchungen an verschiedenen Stämmen haben gezeigt, daß Cephalothin über einen breiten Erregerbereich wirksam ist (12, 18, 20, 22, 33, 34). Von den getesteten Bakterien zeigten *Pseudomonas aeruginosa*, indolpositive *Proteus*-Arten, *Aerobacter*, *Pasteurella multocida*, *Mycobakterium tuberculosis*, große Viren, Protozoen und Pilze eine Resistenz. Mit niedrigen Hemmkonzentrationen werden Staphylokokken einschließlich penicillinasebildender Stämme, Streptokokken und Pneumokokken erreicht. Enterokokken sind nur mäßig empfindlich, zum Teil auch resistent.

Die minimalen Hemmkonzentrationen empfindlicher grampositiver Bakterien und gramnegativer Kokken liegen zwischen 0,01 und 1 mcg/ml, während die Werte bei sensiblen gramnegativen Bakterien stärker variieren (von unter 1 mcg/ml bis 10-20 mcg/ml und mehr). Bei einer Vielzahl der Keime des Cephalothin-Wirkungsbereiches sind im Organismus jedoch bakterizide Konzentrationen erreichbar, die nur wenig über der minimalen Hemmkonzentration liegen (16).

Bei längerer Passage in antibiotikahaltigen Milieu kann eine geringe Resistenzzunahme beobachtet werden. Sie erfolgt bei Staphylokokken nach dem Prinzip der "multiple step mutation" und ist bei diesen geringer als bei gramnegativen Bakterien. Diese Resistenzentwicklung scheint auf einer Bildung von Cephalosporinase zu beruhen. Von einigen Autoren wird eine geringfügige Kreuzresistenz zwischen Methicillin und Cephalothin bei Methicillinresistenten Staphylokokken gefunden. Gegenüber einem Teil gramnegativer Stäbchen besteht eine Kreuzresistenz zu Ampicillin, die besonders bei *Pseudomonas aeruginosa* ausgeprägt ist (16, 21).

Methodik

a) Patientengut

Untersucht wurden Gewebe- und Serumproben von 62 Patienten verschiedenen Alters (zwischen 20 und 70). Darunter waren 25 weiblichen und 37 männlichen Geschlechts. Die Auswahl der Probanden war rein zufällig. Kinder und Jugendliche waren vorsichtshalber von der Untersuchung ausgeschlossen. Ebenso war auch die Diagnose der operierten Patienten unterschiedlicher Art.

Patienten, bei denen eine Antibiotikabehandlung erst kürzlich vorausgegangen war oder noch gleichzeitig stattfand, wurden in das Versuchsprogramm nicht aufgenommen. Genauso wurden Personen mit klinisch manifesten Nierenfunktionsstörungen nicht berücksichtigt, weil diese Erkrankungen die Elimination des Antibiotikums wesentlich beeinflussen würden. Da die Behandlung der Patienten durch die Versuche in keiner Weise gestört werden durfte, wurden die für die Therapie notwendigen Medikamente, Infusionen sowie Bluttransfusionen und Narkosemittel weiterhin verabreicht. Ein Einfluß dieser zusätzlichen Therapie auf den Serum- und Gewebespiegelverlauf ist allerdings nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen.

b) Applikation der Testsubstanz

Nach anamnestischer Ausschaltung einer Pénicillin-Allergie wurde den Patienten kurz vor der Operation innerhalb von 3-5 Minuten 2g Cepovenin als Einzeldosis intravenös verabreicht. Um der klinischen Routine möglichst nahe zu kommen, wurde die Dosis unabhängig von Körpergewicht appliziert. Die Applikation erfolgte entweder direkt intra-

venös oder nach Abklemmen in das distale Ende des Schlauches einer laufenden Infusion. Die in steriler Trockenform vorliegende Testsubstanz wurde unmittelbar vor der Applikation in ca. 20 ml einer isotonen Elektrolytlösung aufgelöst. Von den Versuchspersonen wurde sieben Patienten nach einem Zeitabstand von etwa 1/2 Stunde eine zweite Dosis von 2g Cepovenin^R in den Infusionsschlauch infundiert, um einen eventuellen Vergleich der Dosierung aufstellen zu können.

Das Gewicht und die Größe jedes einzelnen Patienten wurden protokolliert. Ebenso wurde die parenterale Substitutionsflüssigkeit (Vollblut, Plasmaexpander, Glucoselösung und Elektrolytlösung), die den Patienten während der Operation zugeführt worden war, dem Anaesthesieprotokoll entnommen und registriert.

(Die Testsubstanz wurde uns von der Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main freundlicherweise zur Verfügung gestellt)

c) Entnahme und Aufbereitung des Untersuchungsmaterials

Der Zeitpunkt der Blut- und Gewebeentnahme war bei Beginn der Operation immer nur ungefähr vorauszurechnen. Die Proben wurden verständlicherweise auch nur je nach Operationssituation entnommen. Verschiebungen aus organisatorischen oder operationstechnischen Gründen mußten in Kauf genommen werden. Die Operationen wurden von verschiedenen Operateuren unter unterschiedlichen Indikationen durchgeführt.

In den folgenden Gewebearten wurde der Gewebespiegel bestimmt: Darm, Muskel, Leber, reines Fettgewebe, Haut mit

Subcutisgewebe, Gallenblase, Schilddrüse und in geringerer Anzahl in Herzklappe, Lunge, Pankreas, Milz, Magen und Knochen. Tumorgewebe selbst wurde nicht untersucht, da die Konzentration in malignen Geschwülsten nicht von Interesse war.

Alle Gewebeproben wurden sofort nach der Entnahme in vorbereiteten Plastikbeuteln eingeschweißt und bei -20 Grad Celsius in einer Tiefkühltruhe eingefroren, weil eine unmittelbare Verarbeitung aus technischen Gründen nicht möglich war. Das kurz nach der Gewebsentnahme gewonnene Blut (10 ml) wurde sofort mit einer Umdrehung von 3000 pro Minute abzentrifugiert, und das Serum wurde abpipettiert. Die Serumproben wurden ebenfalls bei -20 Grad Celsius bis zum Abtransport in eingefrorenem Zustand aufbewahrt.

Der Transport zum mikrobiologischen Institut der Firma Hoechst AG, wo die Laboruntersuchungen vorgenommen wurden, erfolgte in Spezialthermobehältern, die mit Kühlelementen gefüllt waren. Der Versand dauerte jeweils einige Stunden. Während dieser Zeit blieb das Material fest gefroren.

d) Mikrobiologische Bestimmung der Antibiotikaspiegel

Alle Spiegelbestimmungen erfolgten mikrobiologisch im Agar-Diffusionstest mit Hilfe der Lochmethode. Als Nährboden für die Basalschicht diente das Antibiotic Medium Nr. 2, Bacto Penassay Base Agar dehydrated (Difco) und für die Keimschicht das Antibiotic Medium Nr. 1, Bacto Penassay Seed Agar dehydrated (Difco). Als Teststamm wurde das *Bacillus subtilis* ACTT 6633 verwendet.

Die Verdünnungen für die Standardkurve wurden täglich neu hergestellt und bis zur Verwendung im Kühlschrank aufbewahrt. Als Standardkonzentrationen wurden 2; 1,5; 1,0; 0,5 und 0,25µg/ml gewählt. Die Endverdünnungen wurden unter Verwendung von Boviserin so vorgenommen, daß die entsprechenden Konzentrationen in einem 50%igen Serum/Puffer-Gemisch (Phosphatpuffer 6) vorlagen. Die Einsaatmenge (0,5 - 1,5ml der Keimsuspension) wurde ebenfalls täglich korrigiert und so eingestellt, daß man mit 1µg Cephalothin/ml einen Hemmzonendurchmesser von 20mm erreichen konnte. Die Einwaagen der zu prüfenden Präparate wurden mit Puffer pH 6 soweit verdünnt bis die Endlösung eine Konzentration von 1µg/ml ergab.

Etwa 20-30 Minuten nach dem Auftragen der Keimschicht setzte man die Testzylinder auf und bewahrte die Platten dann bis zum Einträufeln der Testlösungen im Kühlschrank bei plus 4 Grad Celsius auf (2 - 3 Stunden). Die Testzylinder wurden später mit Tropfpipetten bis zum Rande gefüllt und zwar alternierend, je 3 Zylinder mit der Lösung des Arbeitsstandards und 3 Zylinder mit der Lösung des Prüfpräparates.

Alle Gewebeproben wurden gewogen und mit Hilfe eines Homogenisators mit Puffer pH 8 soweit verdünnt, daß die erwarteten Cephalothinwerte im Bereich der Vergleichsstandardkonzentrationen lagen. Nach dem Abzentrifugieren wurde die überstehende klare Lösung des Gewebeflüssigkeitsgemisches mit der Standardreihe verglichen, deren Konzentrationen die gleichen waren wie bei Serumbestimmung. Das Ergebnis wurde später dem Verdünnungsfaktor entsprechend korrigiert.

Die Ablesung der Testplatten erfolgte nach einer Inkubation bei 37 Grad Celsius für 16 Stunden. Unter Benützung eines Zonenablesegerätes wurde der Durchmesser der Hemmhöfe auf 0,5mm genau ermittelt, der Durchschnittswert festgestellt (unter Berücksichtigung der mittleren Standardabweichung) und an der täglich neu erstellten Standardkurve die dazugehörige Aktivität in $\mu\text{g/ml}$ abgelesen. Multiplizierte man den gefundenen Wert mit dem Verdünnungsfaktor, so erhielt man die Aktivität des Ausgangsmaterials. So konnte die Aktivität des Ausgangsmaterials errechnet werden.

Ergebnisse

Es sollte untersucht werden wie das zum Zeitpunkt T_0 infundierte Antibiotikum Cepovenin in Abhängigkeit von der Zeit vom Gewebe aufgenommen und wieder abgegeben wird. Es handelt sich dabei um ein Regressionsproblem erster Art: Es wurden feste Meßzeitpunkte vorgegeben. Das Kriterium: Antibiotikakonzentration in einem bestimmten Gewebe wird an jedem Meßzeitpunkt an mehreren von einander unabhängigen Versuchseinheiten, d.h. an mehreren Patienten gemessen. Dabei ist also die Zeit die unabhängige Variable, die Gewebekonzentration die abhängige Variable.

Die Ergebnisse der einzelnen Gewebespiegel wurden auf logarithmischem Papier graphisch dargestellt. Aus den Werten der Gewebekonzentrationen wurde eine lineare Regression errechnet und in Form einer Geraden ebenfalls graphisch dargestellt.

An dieser Stelle seien auch Herrn Dr. rer. nat. W. Günselmann und Herrn Dipl.-Math. H. Prestele, Assistenten des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg für ihre Ratschläge bei der Durchführung der statistischen Arbeit gedankt.

Gewebespiegel im Darm

Pat.-Nr.	A/B	A/G	Serumkonz.	Gewebespiegel
3	73	94	3,7	0,1
5	40	37	-	1,5
7	140	137	2,8	0,6
8	100	100	2,2	0,1
10	152	152	2,2	0,1
11	66	63	5,7	0,2
14	80	75	49,6	3,3
20	30	25	300,0	2,0
26	93	77	38,8	2,0
27	80	75	31,0	1,1
36	55	50	22,4	1,4
39	73	65	14,8	0,4
50	52	48	3,8	3,7

Tab. 1: Einzelwerte für den Gewebespiegel (mcg/g) des Darmes und für die Serumkonzentration (mcg/ml) nach Gabe von 2g Cepovenin i.v.

A/B = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Blutentnahme in Minuten

A/G = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Gewebeatnahme in Minuten

Im Darm lag der Cepoveninspiegel nach 30 min im Mittel bei 2,04 mcg/mg, nach 60 min bei 1,55 mcg/mg, nach 90 min bei 1,04 mcg/mg und nach 120 min bei 0,52 mcg/mg (Tab. 1, Abb. 1).

C [$\mu\text{g/g}$]

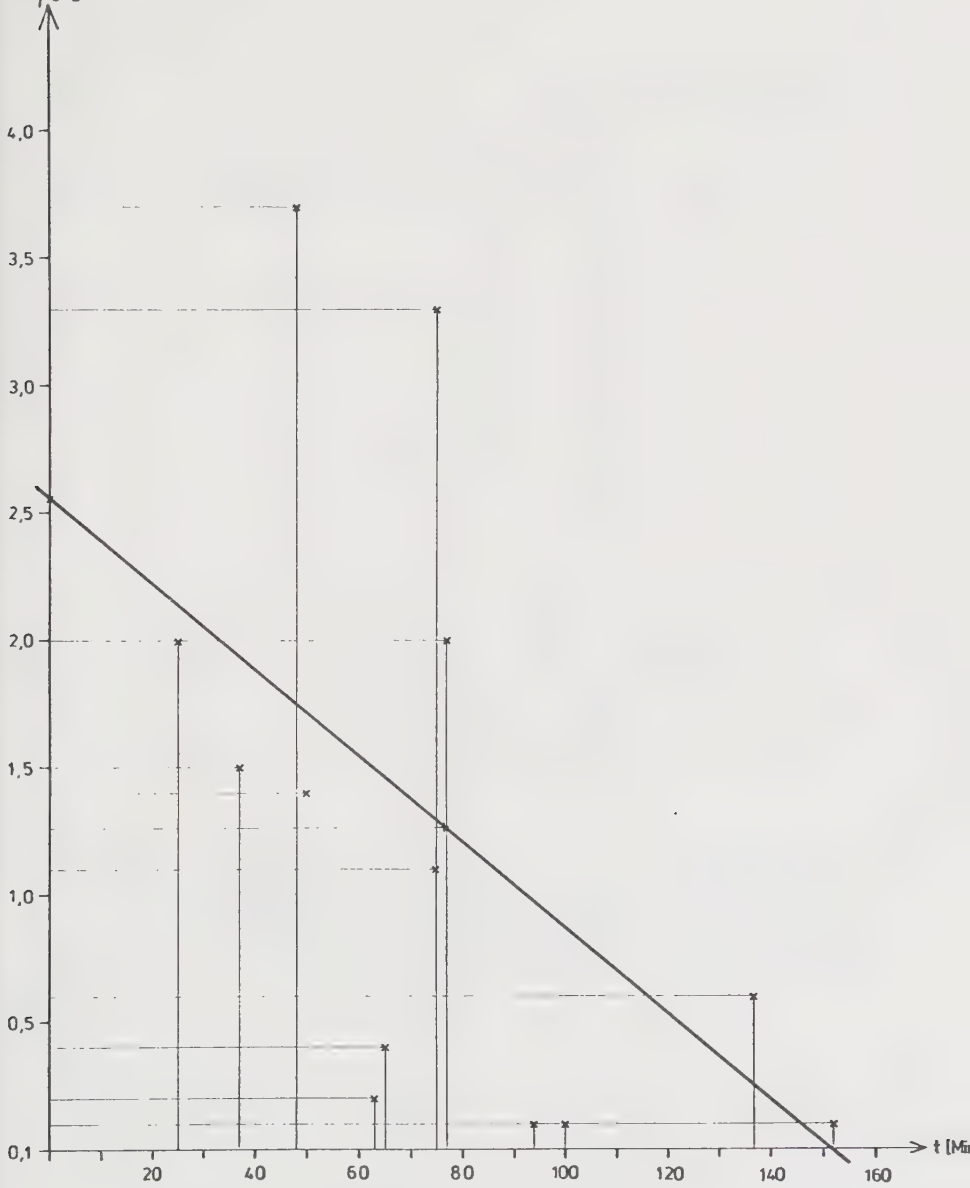


Abb.1: Gewebespiegel des Darmes

Gewebespiegel im Muskel

Pat.-Nr.	A/B	A/G	Serumkonz.	Gewebespiegel
1	14	4	7,0	0,5
7	140	132	2,8	0,5
11	66	37	5,7	0,2
16	75	35	48,0	0,7
19	43	41	191,0	2,3
22	51	37	17,8	0,4
24	81	73	20,0	0,5
49	85	114	10,0	0,3
50	52	102	3,8	3,3
52	101	99	20,2	0,1

Tab. 2: Einzelwerte für den Gewebespiegel (mcg/g) des Muskels und für die Serumkonzentration (mcg/ml) nach Gabe von 2g Cepovenin i.v.

A/B = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Blutentnahme in Minuten

A/G = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Gewebeentnahme in Minuten

Der Cepoveninspiegel in der Muskulatur betrug nach 30 min im Mittel 0,80 mcg/mg, stieg jedoch nach 60 min auf 0,87 mcg/mg, nach 90 min auf 0,94 mcg/mg und erreichte nach 120 min im Mittel 1,00 mcg/mg (Tab 2, Abb. 2).

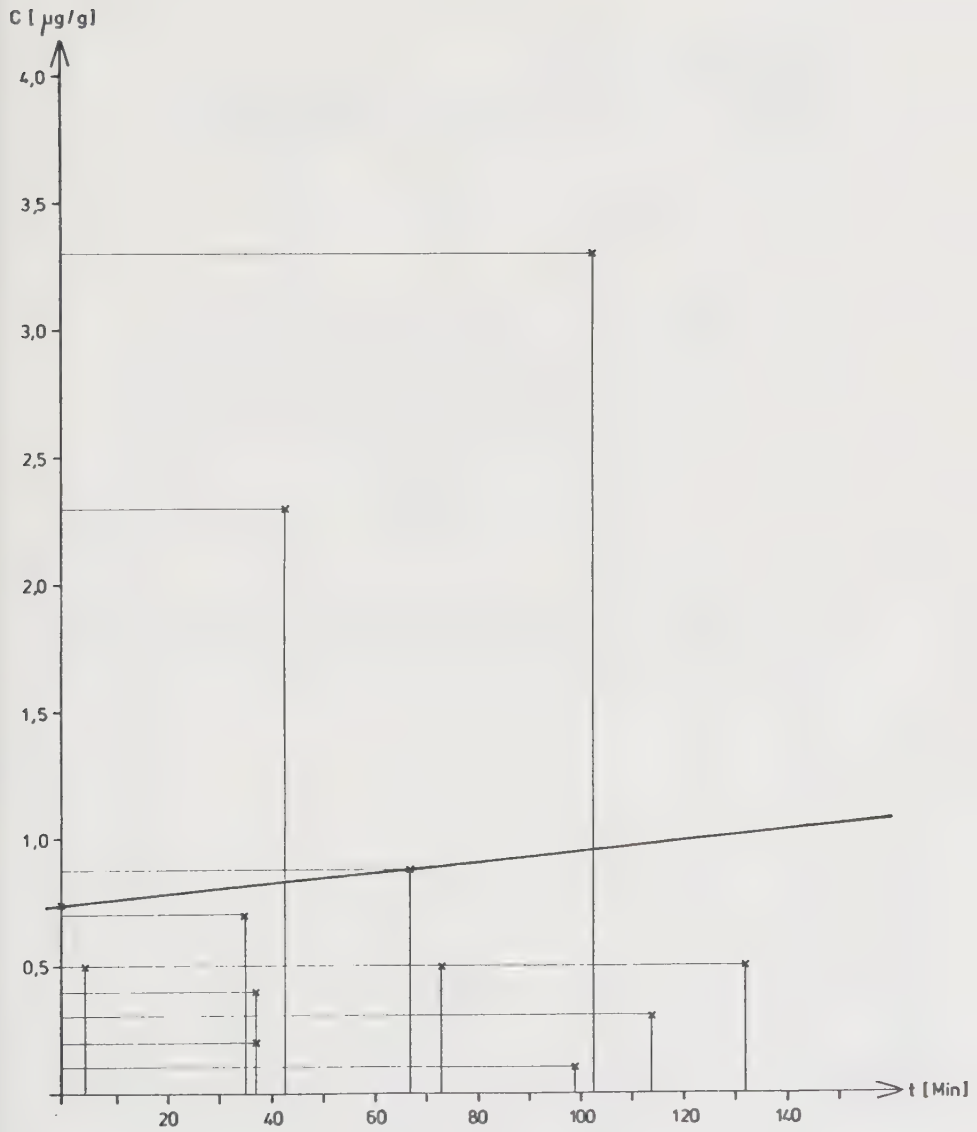


Abb.2: Gewebespiegel des Muskels

Gewebespiegel im Magen

Pat.-Nr.	A/B	A/G	Serumkonz.	Gewebespiegel
12	-	78	-	0,4
22	51	220	17,8	0,1
41	137	132	3,5	0,1

Tab. 3: Einzelwerte für den Gewebespiegel (mcg/g) des Magens und für die Serumkonzentration (mcg/ml) nach Gabe von 2g Cepovenin i.v.

A/B = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Blutentnahme in Minuten

A/G = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Gewebeatnahme in Minuten

Im Magen fanden sich im Mittel nach 30 min Werte von 0,42 mcg/mg, nach 60 min 0,36 mcg/mg, nach 90 min 0,30 mcg/mg und nach 120 min 0,24 mcg/mg (Tab. 3, Abb. 3).

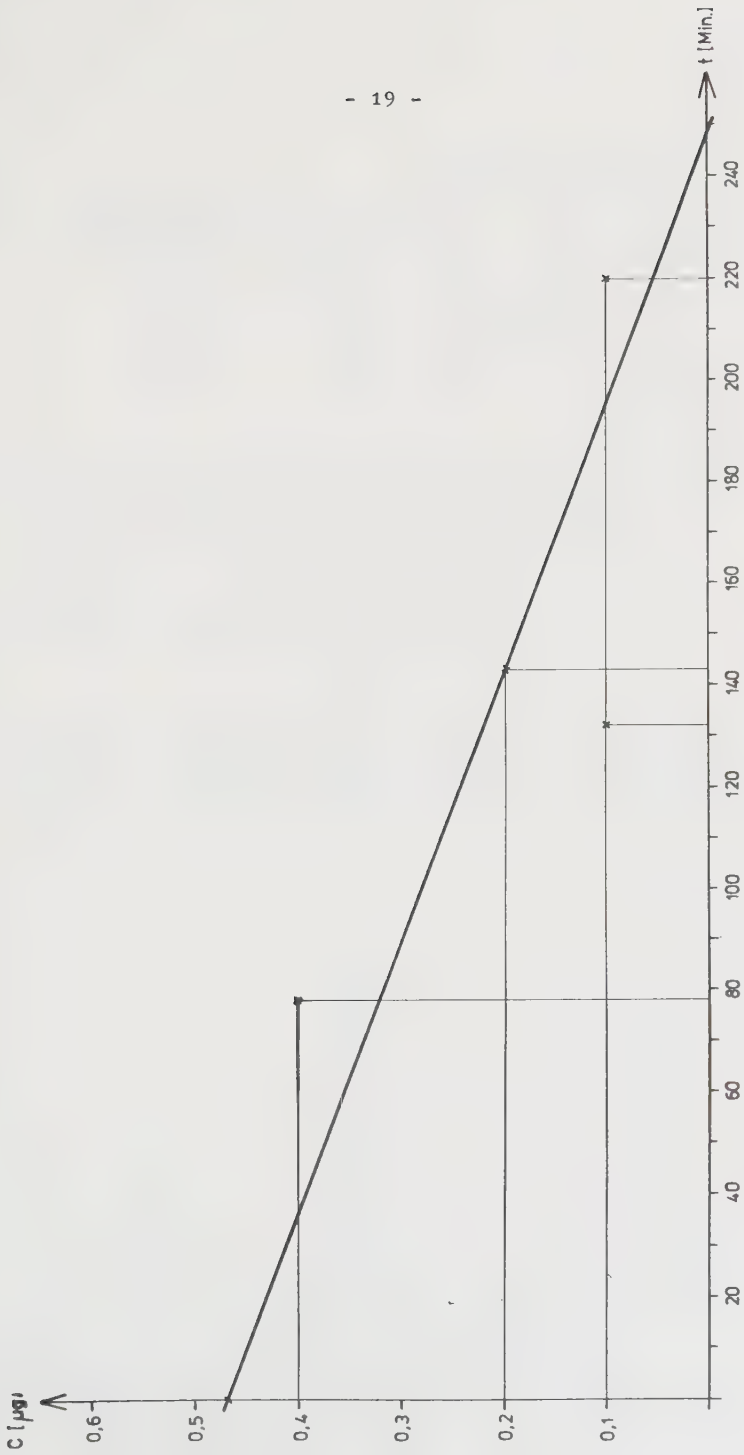


Abb. 3: Gewebespiegel des Magens

Gewebespiegel der Leber

Pat.-Nr.	A/B	A/G	Serumkonz.	Gewebespiegel
15	65	65	37,4	1,0
16	75	145	48,0	0,6
22	51	45	17,8	0,5
47	83	82	6,2	0,2

Tab. 4: Einzelwerte für den Gewebespiegel (mcg/g) der Leber und für die Serumkonzentration (mcg/ml) nach Gabe von 2g Cepovenin i.v.

A/B = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Blutentnahme in Minuten

A/G = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Gewebeatnahme in Minuten

In der Leber wurden im Mittel nach 30 min Werte von 0,60 mcg/mg, nach 60 min 0,59 mcg/mg, nach 90 min 0,58 mcg/mg und nach 120 min 0,57 mcg/mg gemessen (Tab. 4, Abb. 4).

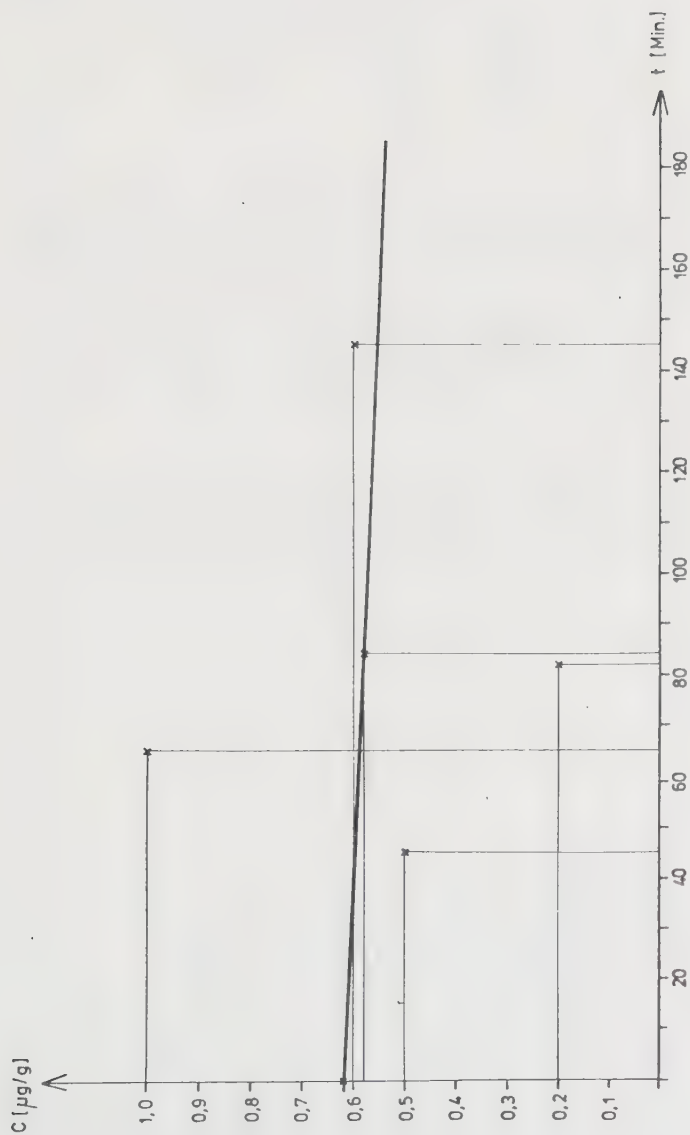


Abb.4: Gewebespiegel der Leber

Gewebespiegel im Knochen

Pat.-Nr.	A/B	A/G	Serumkonz.	Gewebespiegel
32	88	82	30,0	1,3
34	67	52	11,0	0,7
45	31	27	143,0	2,5

Tab. 5: Einzelwerte für den Gewebespiegel (mcg/g) des Knochens und für die Serumkonzentration (mcg/ml) nach Gabe von 2g Cepovenin i.v.

A/B = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Blutentnahme in Minuten

A/G = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Gewebeatnahme in Minuten

Im Knochen wurden im Mittel nach 30 min Werte von 1,96 mcg/mg, nach 60 min 1,36 mcg/mg, nach 90 min 0,76 mcg/mg und nach 120 min 0,16 mcg/mg festgestellt (Tab. 5, Abb. 5).

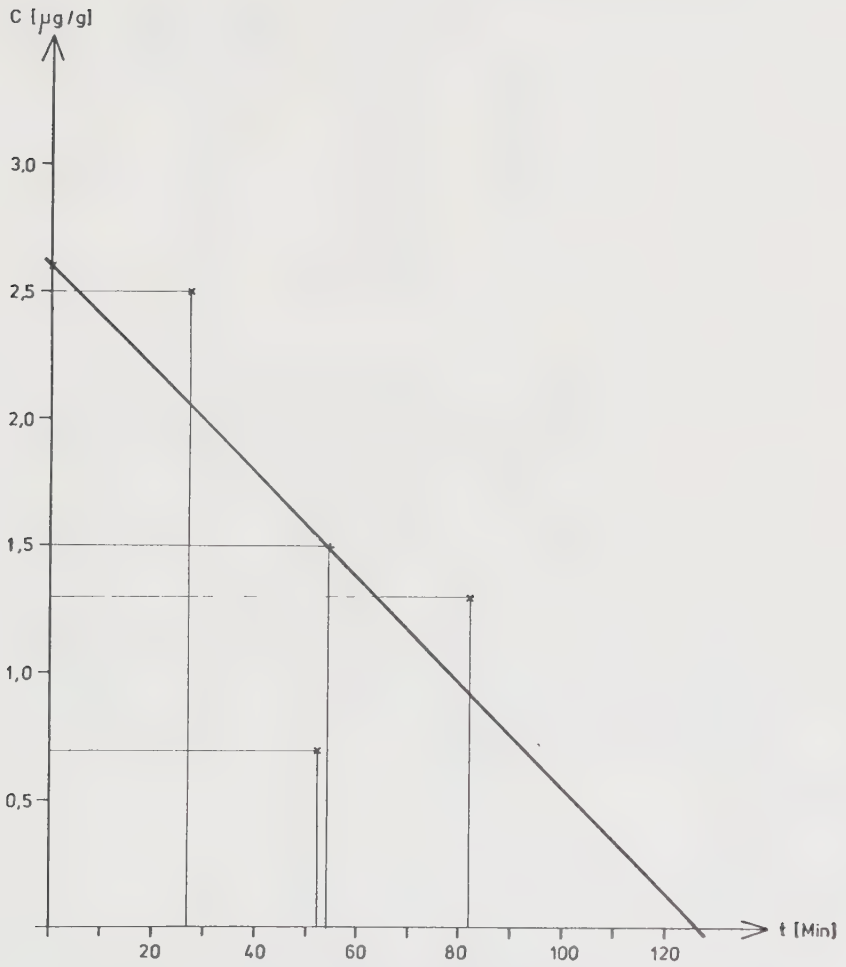


Abb.5: Gewebespiegel des Knochens

Gewebespiegel der Gallenblase

Pat.-Nr.	A/B	A/G	Serumkonz.	Gewebespiegel
6	165	127	1,5	0,3
28	37	35	96,0	2,4
37	231	228	76,6	0,2
38	104	97	4,8	0,8
43	72	57	11,8	1,8
54	68	57	22,4	0,8
59	48	41	88,0	1,8

Tab. 6: Einzelwerte für den Gewebespiegel (mcg/g) der Gallenblase und für die Serumkonzentration (mcg/ml) nach Gabe von 2g Cepovenin i.v.

A/B = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Blutentnahme in Minuten

A/G = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Gewebeentnahme in Minuten

In der Gallenblase lag der Cepoveninspiegel nach 30 min im Mittel bei 1,76 mcg/mg, nach 60 min bei 1,47 mcg/mg, nach 90 min bei 1,17 mcg/mg und nach 120 min bei 0,88 mcg/mg (Tab. 6, Abb. 6).

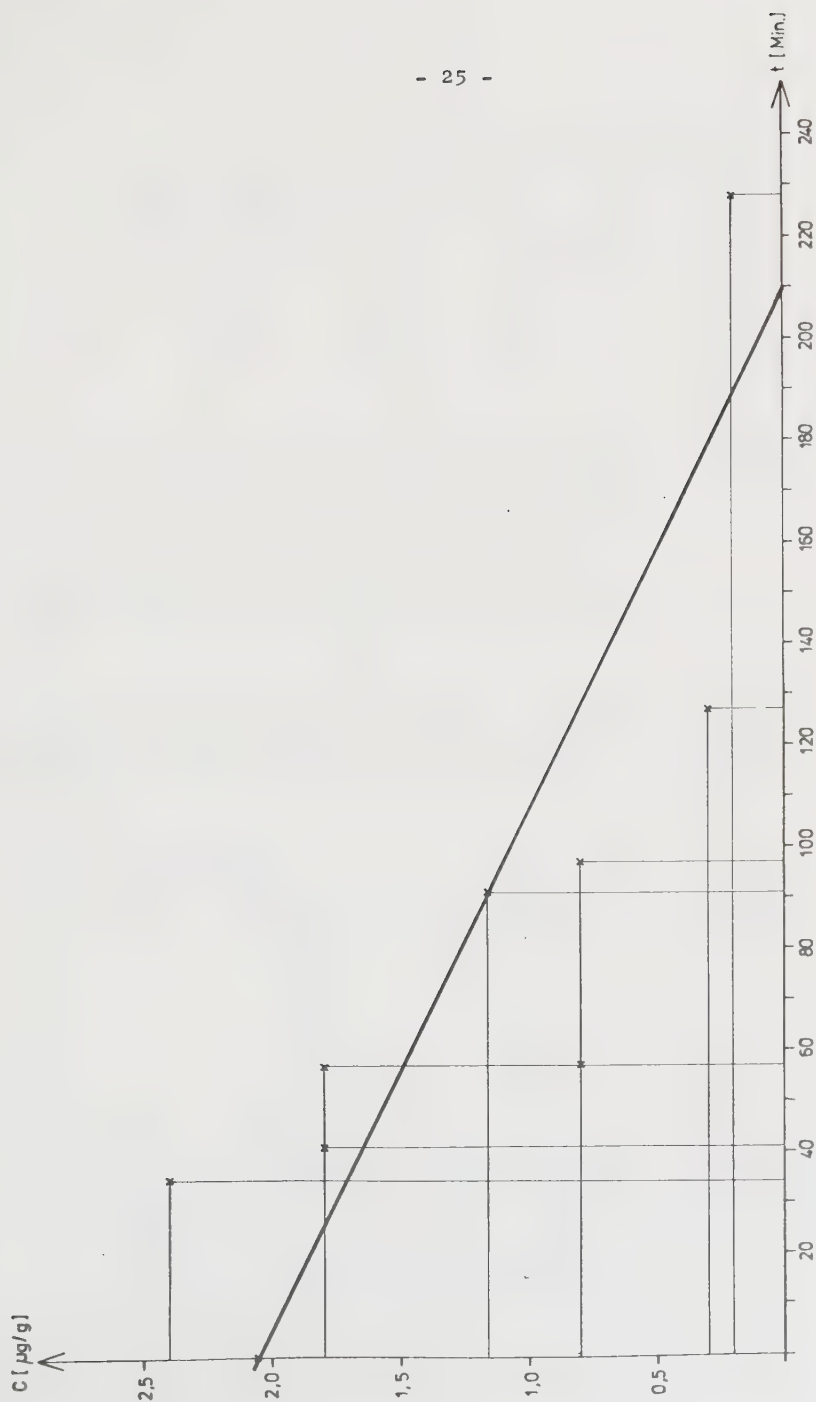


Abb.6: Gewebespiegel der Gallenblase

Gewebespiegel der Schilddrüse

Pat.-Nr.	A/B	A/G	Serumkonz.	Gewebespiegel
44	94	90	7,4	0,6
60	54	49	53,6	0,6
61	49	47	61,6	0,5
62	41	40	31,4	0,7

Tab. 7: Einzelwerte für den Gewebespiegel (mcg/g) der Schilddrüse und für die Serumkonzentration (mcg/ml) nach Gabe von 2g Cepovenin i.v.

A/B = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Blutentnahme in Minuten

A/G = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Gewebeentnahme in Minuten

In der Schilddrüse betrug der Cepoveninspiegel nach 30 min im Mittel 0,61 mcg/mg, nach 60 min 0,59 mcg/mg, nach 90 min 0,58 mcg/mg und nach 120 min 0,56 mcg/mg (Tab. 7, Abb. 7).

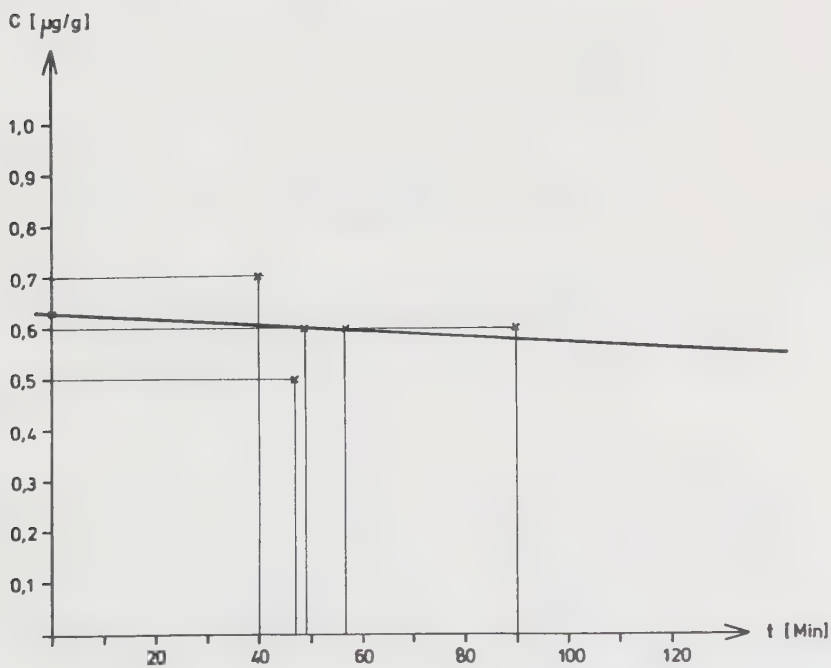


Abb.7: Gewebespiegel der Schilddrüse

Gewebespiegel des Fettgewebes

Pat.-Nr.	A/B	A/G	Serumkonz.	Gewebespiegel
11	66	36	5,7	0,5
14	80	61	49,6	0,8
15	65	100	37,4	0,4
17	45	45	42,4	0,4
20	30	27	300,0	2,9
21	63	54	10,4	1,4
25	108	106	25,0	0,8
40	82	79	6,6	0,4
52	101	99	20,2	0,1

Tab. 8: Einzelwerte für den Gewebespiegel (mcg/g) des Fettgewebes und für die Serumkonzentration (mcg/ml) nach Gabe von 2g Cepovenin i.v.

A/B = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Blutentnahme in Minuten

A/G = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Gewebeernte in Minuten

Im Fettgewebe wurden im Mittel nach 30 min Werte von 1,46 mcg/mg, nach 60 min 0,98 mcg/mg, nach 90 min 0,50 mcg/mg und nach 120 min 0,04 mcg/mg gemessen (Tab. 8, Abb. 8).

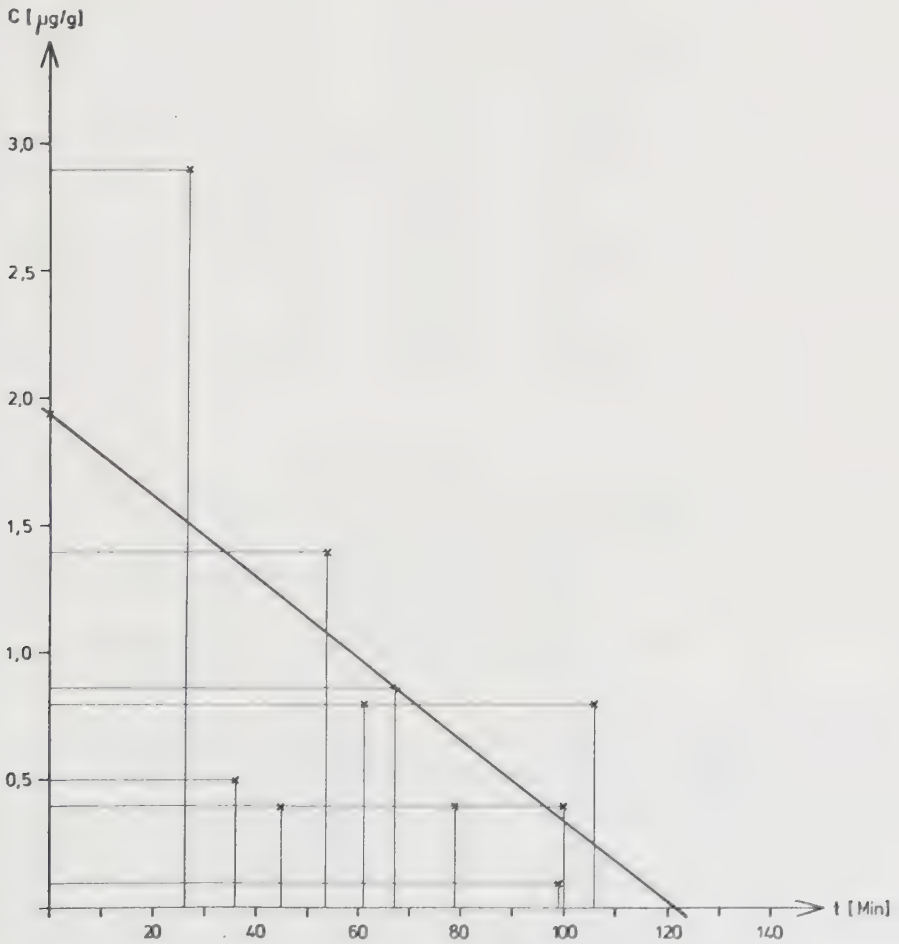


Abb.8: Gewebespiegel des Fettgewebes

Gewebespiegel der Haut mit Subcutis

Pat.-Nr.	A/B	A/G	Serumkonz.	Gewebespiegel
1	14	6	7,0	0,3
2	76	67	6,4	0,4
3	73	63	3,7	0,4
4	59	117	76,0	0,7
6	165	165	1,5	0,2
7	140	130	2,8	0,1
10	152	147	2,2	0,2
16	75	35	48,0	2,1
22	51	35	17,8	0,9
23	62	60	300,0	0,5
26	93	90	38,8	1,4
42	32	24	30,0	0,4
48	40	35	40,4	0,9
53	40	32	238,0	1,4
58	110	105	11,5	0,2

Tab. 9: Einzelwerte für den Gewebespiegel (mvg/g) der Haut mit Subcutis und für die Serumkonzentration (mcg/ml) nach Gabe von 2g Cepovenin i.v.

A/B = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Blutentnahme in Minuten

A/G = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Gewebeatnahme in Minuten

In der Haut mit Subcutis fanden sich im Mittel nach 30 min Werte von 0,88 mcg/mg, nach 60 min 0,72 mcg/mg, nach 90 min 0,57 mcg/mg und nach 120 min 0,41 mcg/mg (Tab. 9, Abb. 9).

C [$\mu\text{g/g}$]

- 31 -

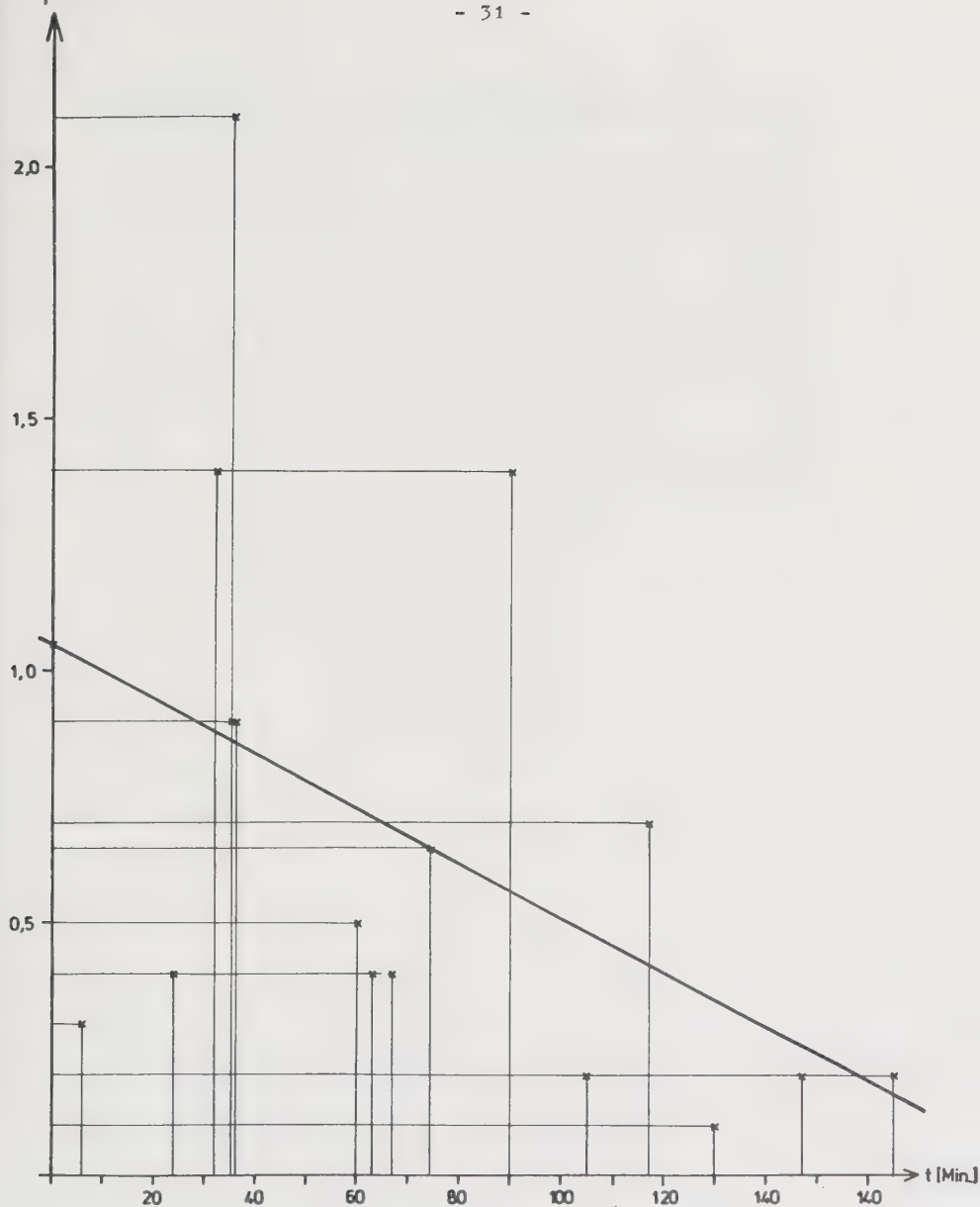


Abb.9: Gewebespiegel der Haut mit Subcutis

Die in bezug auf Milz, Pankreas, Lunge und Herzklappe zusammengetragenen Meßdaten reichen für eine statistisch gesicherte Aussage nicht aus. Dennoch wurde nicht auf die tabellarische Wiedergabe des Zahlenmaterials verzichtet, da es einen Eindruck von der Größenordnung der gewonnenen Meßwerte vermittelt.

So betrug der Cepoveninspiegel in der Milz nach 22 min 1,2 mcg/mg und im Pankreas nach 102 min 0,2 mcg/mg. In der Lunge wurde nach 90 min ein Wert von 0,5 mcg/mg und nach 106 min 1,0 mcg/mg gemessen. In der Herzklappe fanden sich nach 113 min Werte von 3,8 mcg/mg und nach 145 min 6,4 mcg/mg (Tab. 10).

Gewebespiegel von Milz, Pankreas, Lunge und Herzklappe

Pat.-Nr.	A/B	A/G	Serumkonz.	Gewebe- spiegel	Gewebe- art
46	40	22	36,0	1,2	Milz
46	40	102	36,0	0,2	Pankreas
9	90	90	7,6	0,5	Lunge
25	108	106	25,0	1,0	Lunge
13	-	113	-	3,8	Herzklappe
33	147	145	8,3	6,4	Herzklappe

Tab. 10: Einzelwerte für den Gewebespiegel (mcg/g) von vier verschiedenen Gewebearten und für die Serumkonzentration (mcg/ml) nach Gabe von 2g Cepovenin i.v.

A/B = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Blutentnahme in Minuten

A/G = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Gewebeentnahme in Minuten

Ebenso konnten die Werte von Darm, Muskel, Leber und Fettgewebe nach Gabe von 4g Cepovenin statistisch nicht gesichert werden, da aus verständlichen Gründen während der Operation die Zeit der zweiten Injektion nicht konstant bei allen Patienten eingehalten werden konnte. Doch ist es aus den Tabellen 11 und 12 ersichtlich, daß bei der doppelten Dosierung auch höhere und verlängerte Gewebekonzentrationen gemessen werden konnten, die bei allen Meßeinheiten über der minimalen Hemmkonzentration lagen.

Gewebespiegel von Darm, Muskel und Leber nach Gabe von
4g Cepovenin

Pat.-Nr.	A/B	A/G	dt	Serum- konz.	Gewebe- spiegel	Gewebe- art
30	150	148	69	500,0	8,7	Darm
55	64	54	20	92,0	2,2	Darm
57	83	81	49	41,0	1,0	Darm
35	152	150	87	27,0	1,0	Muskel
55	64	56	20	92,0	3,2	Muskel
31	94	91	54	195,0	1,8	Leber

Tab. 11: Einzelwerte für den Gewebespiegel (mcg/g) von drei verschiedenen Gewebearten und für die Serumkonzentration (mcg/ml) nach Gabe von 4g Cepovenin i.v.

A/B = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Blutentnahme in Minuten

A/G = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Gewebeatnahme in Minuten

dt = Zeitdifferenz in Minuten zwischen der 1. und der 2. Gabe von je 2g Cepovenin i.v.

Gewebespiegel für das Fettgewebe nach Gabe von 4g Cepovenin

Pat.-Nr.	A/B	A/G	dt	Serumkonz.	Gewebespiegel
29	106	104	38	28,6	1,3
30	150	148	69	500,0	2,4
35	152	150	87	27,0	0,5
55	64	74	20	92,0	1,2
56	142	140	47	13,5	0,2
57	83	91	49	41,0	0,6

Tab. 12: Einzelwerte für den Gewebespiegel (mcg/g) des Fettgewebes und für die Serumkonzentration (mcg/ml) nach Gabe von 4g Cepovenin i.v.

A/B = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Blutentnahme in Minuten

A/G = Zeit von Antibiotikagabe bis zur Gewebeentnahme in Minuten

dt = Zeitdifferenz in Minuten zwischen der 1. und der 2. Gabe von je 2g Cepovenin i.v.

Diskussion

Den Konzentrationsverlauf in den Körperflüssigkeiten und Geweben zu bestimmen ist das eigentliche Ziel der Pharmakokinetik. Unter Pharmakokinetik versteht man die Lehre von der quantitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und Pharmakon (5). Ein Pharmakon, in dem Falle ein Antibiotikum, verteilt sich im Organismus in einer für das betreffende Antibiotikum charakteristischen Weise auf die Körperflüssigkeiten und Gewebe, während der Organismus gleichzeitig bestrebt ist, die resorbierte Substanz zu eliminieren. Auf dieser Art und Weise entstehen Konzentrationsverläufe in den verschiedenen intra- und extravasalen Flüssigkeitsräumen, die miteinander schließlich zu einem Fließgleichgewicht (steady state) führen.

Die wichtigste Körperflüssigkeit zur Bestimmung von pharmakokinetischen Eigenschaften ist die Kreislaufflüssigkeit (Blut). Sie ist das zentrale Transportsystem des Organismus und ist verhältnismäßig einfach zu gewinnen. Jedoch läßt sich der Wirkstoffspiegel im Blut nicht ohne weiteres Rückschlüsse auf die Verteilungsvolumen des Wirkstoffes zwischen intravasalem und extravasalem Flüssigkeitsraum zu. Wie sich das Antibiotikum in den verschiedenen Kompartimenten verteilt, kann demnach nur durch die Bestimmung der Konzentrationsspiegel von Körperflüssigkeiten und Geweben beim Menschen näher geklärt werden.

Generell sind bisher relativ wenig Antibiotikaspiegel-Bestimmungen an menschlichen Geweben durchgeführt worden. Bei diesen Untersuchungen wurden von den verschiedenen Autoren die unterschiedlichsten Versuchsanordnungen, Applikationsmengen und -formen sowie Bestimmungsmethoden ange-

wandt, daß ein Vergleich der Ergebnisse untereinander sehr erschwert ist (1, 7, 8, 14, 24, 25).

Der Aussagewert von Gewebespiegeln ist nicht unumstritten. In-vivo Untersuchungen speziell an menschlichen Geweben, wie sie bei der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurden, sind immer mit einer Reihe von Fehlerquellen belastet.

Es muß angemerkt werden, daß die Gewinnung und der Transport des Untersuchungsmaterials bis zur Durchführung der Messung gewisse Zeit erfordert. Dabei kann sicher auch ein Teil des Antibiotikums durch Aktivitätsverlust und Wirkungszerfall verloren gegangen sein. Nach experimentellen Ermittlungen von P. Naumann wurde es beschrieben, daß das im Serum gelöste Cephalothin bei einer Lagerungstemperatur von -15 Grad Celsius erst vom 8. Tage an einen Aktivitätsabfall zeigt. Der Wirkungsverlust beträgt etwa 10% am 12. Tag. Unsere Proben wurden ca. 2 Wochen nach vollständiger Sammlung untersucht. Allerdings sind sie bei einer Temperatur von -20 Grad Celsius gelagert worden.

Wie groß der Bestimmungsfehler durch Unterschiede in der Lipoidlöslichkeit gegenüber der Wasserlöslichkeit des Antibiotikums und pH-Verschiebungen in den Geweben ist, läßt sich nicht näher quantifizieren, wodurch eine Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse sicherlich eingeschränkt wird.

Eine weitere Ungenauigkeit ist darin zu suchen, daß die Gewebe Blutbestandteile erhielten, die nicht ohne erhebliche Verfälschung der Gewebekonzentrationen zu entfernen waren. Da der intravasale Anteil des in den Gewebeproben nachgewiesenen Cepovenins nicht ermittelt werden konnte,

kann eine Quantifizierung dieses Fehlers nicht gegeben werden. Für die Praxis erscheint die Berücksichtigung des Serumanteils jedoch von untergeordneter Bedeutung zu sein, da die durch entzündliche Vorgänge bedingten Kapillarpermeabilitätsänderungen und pH-Verschiebungen andere Verhältnisse schaffen als im gesunden Gewebe.

Unberücksichtigt mußte bei unseren Untersuchungen auch die Menge des an Gewebeseiweiß gebundenen Cepovenins bleiben. Denn auffallend war, daß relativ konstante Gewebespiegel in der Schilddrüse gefunden worden sind. Demnach besitzt das Gewebeseiweiß ebenfalls ein hohes Bindungsvermögen wie das Plasmaeiweiß. Und es müßte ein besonders großes Bindungsvermögen der Schilddrüse an das Antibiotikum angenommen werden.

Bei der Bewertung unserer Ergebnisse ist weiterhin darauf zu achten, daß die Untersuchungen im Zusammenhang mit operativen Eingriffen durchgeführt wurden. Während der Beobachtungszeit traten je nach Operationsmethode erhebliche Blutverluste auf. Es wurden während der Operationsdauer durchschnittlich 1000 ml an Substitutionsflüssigkeit infundiert. In manchen Fällen lagen die Infusionsmengen teilweise sogar über 3000 ml.

Die Aufzählung dieser Fehler, die sich aus der Methodik der Konzentrationsbestimmung und der Verarbeitung des Materials ergeben, zeigt, mit welchen Unsicherheiten die Beurteilung der Ergebnisse belastet ist. Nicht wesentlich beeinträchtigt wird dagegen die Aussage, in welchem Verhältnis der Wirkstoff in die einzelnen Gewebe diffundiert und welche Gleichgewichte sich zwischen Serum- und Gewebe-

konzentrationen in den verschiedenen Stadien der An- und Abflutung des Wirkstoffes einstellen.

Übereinstimmend mit den Literaturangaben fanden sich anfangs hohe Serumwerte, die rasch wieder abfielen. Sämtliche Gewebespiegel lagen weit unter den zugehörigen Serumwerten, wobei sich jedoch das Absinken der Spiegel im Gewebe wesentlich langsamer vollzog als im Serum. Diese Erscheinung ist auch für andere Antibiotika beschrieben worden (2, 17, 23, 29, 32).

Ebenso war es auffällig, daß verhältnismäßig hohe Gewebespiegel auch in den bradytrophen Geweben wie Cutis und Herzklappe gefunden wurden, wo der Diffusionsausgleich mit dem Serum langsamer stattfindet. Diese Feststellung wurde auch auf dem 9. internationalen Kongreß der Chemotherapie (Juli 1975) dargebracht. Allerdings wurden die im Vergleich zu Cephadrin niedrigeren Cephalothinspiegel durch die Metabolisierungsrate von 32—40% des Cephalothins begründet.(1).

In Übereinstimmung mit den klinischen Erfahrungen, daß Infektionen in schlecht durchbluteten, also bradytrophen Geweben schwer zu behandeln sind, wurde bisher angenommen, Antibiotika können kaum in diese Gewebe eindringen. Diese Ergebnisse stehen allerdings mit der Klinik im Widerspruch.

Bei Geweben, in die ein Antibiotikum nur schwer eindringen kann, scheint auch die Rückresorption entsprechend verlangsamt zu sein, wie das bei den Knochengeweben der Fall ist. Man bezeichnet solche Gewebe mit verzögerter Diffusion als "tiefe Kompartimente", im Gegensatz zu "flachen Kompartimenten", bei denen ein rascher Diffusionsausgleich stattfindet (24). Wird also ein gleichbleibender hoher Serum-

spiegel über längere Zeit aufrechterhalten oder wird das Dosisintervall so gewählt, daß der Spiegel im tiefen Kompartiment noch nicht abgebaut ist, wenn die nächste Antibiotikazufuhr erfolgt, so ist zu erwarten, daß auch im tiefen Kompartiment über lange Zeit höhere Wirkstoffspiegel realisiert werden können.

Die erreichten Gewebespiegel von 0,7-2,5 mcg/mg für Corticalisknochen bei unseren Patienten bestätigen, daß Cephalothin knochengängig ist, um auch bei der Osteomyelitis erfolgversprechend eingesetzt werden zu können. Das ergibt sich auch aus einem Vergleich mit den minimalen Hemmkonzentrationen, die für Streptokokken und eine Vielzahl von Staphylokokken angegeben wurden (18). Klinische Erfahrungsberichte über die Diffusion verschiedener Cephalosporine in das Knochengewebe liegen in der Literatur vor (7, 8, 24). Untersuchungen über den Antibiotikagehalt vom Knochengewebe während länger dauernder Medikation stehen aber bisher noch aus.

Die von uns gefundenen Serum- und Gewebespiegel für Cepovenin sind nicht überraschend. Fast alle ermittelten Cepoveningewebewerte bewegen sich im erwarteten Rahmen. Sie finden ihre Erklärung einmal in der kurzen Halbwertszeit, außerdem werden 32-40% (6) Cephalothin metabolisiert. Wesentlich höher waren dagegen die gemessenen Serumspiegel. Es dürfte hier auch eine relativ hohe Eiweißbindung von Cephalothin mit verantwortlich sein. Einige Autoren (10, 18, 19) haben auf den hemmenden Einfluß der Serumeiweißbindung auf die Diffusion ins Gewebe bereits hingewiesen. Die ermittelten Werte für die durchschnittliche Relation zwischen Serum- und Gewebespiegeln bestätigen die in der

Literatur angegebenen Befunde.

Um eine gezieltere Behandlung zu erlangen, könnte bei Cephalothin auch eine Kombination mit Gentamycin erwogen werden, mit dem es synergistisch wirkt. In-vivo Bestimmungen von Kombinationsversuchen am Menschen liegen jedoch bis jetzt noch nicht vor (12, 31).

Zusammenfassung

Der therapeutische Wert eines Antibiotikums hängt nicht nur von seiner antibakteriellen Wirksamkeit in vitro, sondern genauso von seinem Penetrationsvermögen in die verschiedenen menschlichen Gewebe ab. In der vorliegenden Arbeit werden die Konzentrationen von Cepovenin, dem Na-Salz des Cephalothin bei 62 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg in den verschiedenen Geweben und im Serum mikrobiologisch im Plattendiffusions-test bestimmt. Als Untersuchungsmaterial dienten Gewebeproben, die nach einmaliger intravenöser Applikation von 2g Cepovenin bei Operationen entnommen wurden. Bei 7 Patienten wurde eine zweite Gabe von 2g Cepovenin verabreicht.

Die Gewebesammlung umfaßt Darm, Muskulatur, Leber, reines Fettgewebe, Haut mit Subcutis, Gallenblase, Schilddrüse und in geringerem Umfang Herzklappe, Lunge, Pankreas, Milz, Magen und Corticalisknochen. Die Relation zwischen den Serumspiegeln zum Zeitpunkt der Gewebsentnahme und den Gewebespiegeln konnte aufgrund der vorliegenden Daten nicht eindeutig festgelegt werden, da es während der Operationen nicht immer möglich war, Gewebe und Serum zu gleichen Zeitpunkten zu entnehmen. In fast allen Geweben wurden Cepoveninspiegel gemessen, die über den minimalen Hemmkonzentrationen lagen, die für Streptokokken und die meisten Staphylokokken bekannt sind. In einem vergleichbaren Zeitraum nach Verabreichung von 4g Cepovenin intravenös waren die Gewebespiegel deutlich höher als die für 2g Cepovenin. Bei entsprechender Dosierung dürften demzufolge ausreichend hohe Wirkstoffgehalte in den einzelnen Geweben erreicht werden, um auch Infektionen in bradytrophen Geweben erfolg-

reich zu bekämpfen.

Der Einfluß anderer Faktoren auf die Höhe des Gewebespiegels, wie Eiweißzusammensetzung des Gewebes, Eiweißbindung des Antibiotikums, Durchblutungsgröße und pathologische Veränderungen im Gewebe wird unter Berücksichtigung der eigenen Ergebnisse und nach Angaben in der Literatur geprüft.

Der Aussagewert von Gewebespiegeln ist nicht unumstritten. Die Kenntnis dieser Größen trägt aber zu einer besseren Information über die Verteilung der verschiedenen Antibiotika im menschlichen Organismus bei und gibt Hinweise für eine sinnvollere klinische Anwendung dieser Medikamente.

Literaturverzeichnis

- 1) Adam, D., Untersuchungen über die Diffusion
Hofstetter, A.G., von Cephradin und Cephalothin in
Jacoby, W., menschliche Gewebe
Reichhardt, B. 9th Intern. Congress of Chemothe-
rapy, Sonderdruck, 1975
- 2) Barber, M., Penicillinase-resistant Penicillins
Waterworth, P.M. and Cephalosporins
Brit. Med. J., 2, 344-349, 1964
- 3) Benner, E.J. Cephalosporin antibiotics: thera-
peutic dimensions and future
Postgraduate Med. J., 2, 135-142,
1971
- 4) Egetmeyer, A., Cephalothin-Serumkonzentrationen
Tourkantonis, A., und -Urinausscheidung bei Patien-
Mössner, G., ten mit chronischer Niereninsuffi-
Heinze, V. zienz
Deut. Med. Wochenschrift, 96,
494-498, 1971
- 5) Gladtko, E., Pharmakokinetik
v.Hattingberg, H.M. 1. Auflage, Springer-Verlag, 1973
- 6) Griffith, R.S., Cephalothin - A New Antibiotic
Black, H.R. JAMA, 189, 823-828, 1964
- 7) Hierholzer, G., Untersuchungen über die Diffusion
Linzenmeier, G., verschiedener Cephalosporine in das
Kleining, R., Knochengewebe
Hörster, G. Aktuelle Traumatologie, Sonderdruck,
4, 191-195, 1974

- 8) Hierholzer, G.,
Linzenmeier, G.,
Kleining, R.,
Hörster, G. Vergleichende Untersuchungen über
die Konzentration von Cephacetril
und Cephalothin im normalen und
chronisch entzündeten Knochengewebe
Arzneimittelforschung, 24, 1501-
1504, 1974
- 9) Klein, J.O.,
Eickhoff, T.C.,
Tilles, J.G.,
Finland, M. Cephalothin
The Amer. J. of the Med. Sciences,
248, 640-656, 1964
- 10) Kunin, C.M.,
Craig, W.A.,
Kornguth, M.,
Monson, R. Influence of Binding on the Phar-
macologic Activity of Antibiotics
Annals New York Academy of Sciences,
215-223, 1973
- 11) Lee, C.C.,
Herr, E.B.,
Anderson, R.C. Pharmacological and Toxicological
Studies on Cephalothin
Clinical Medicine, 70, 1123-1138,
1963
- 12) Lode, H.,
Dalhoff, A.,
Naumann, P. Die Wirkung von Cephalothin, Genta-
mycin und ihrer Kombination gegen
Bacterium Proteus mirabilis
Int. J. Clin. Pharmacol., 6,
346-353, 1972
- 13) Marget, W. Die Cephalosporine in der Kinder-
heilkunde
Int. J. Clin. Pharmacol., Sonder-
druck, 1, 65-69, 1968

- 14) Michel, C.F.,
Knothe, H.,
Lauer, B.,
Werner, E.
Konzentration von Cephhrad in und
Cephalothin im Serum und in der
Uterusmuskulatur
Geburtshilfe und Frauenheilkunde,
Sonderdruck, 35, 1975
- 15) Mössner, G.
Klinische Indikation der Cephalo-
sporin-Antibiotika
Int. J. Clin. Pharmacol., Sonder-
heft Cephalosporine, 1968
- 16) Mössner, G.,
Stieler, U.,
Laar, H.J.
Erfahrungen mit dem halbsynthe-
tischen Cephalosporin-Antibiotikum
Cephalothin
Münchener Medizinische Wochenschrift,
6, 301-308, 1967
- 17) Naumann, P.
Neue Entwicklungen auf dem Gebiet
der Antibiotika-Therapie
Internist, 16, 407-415, 1975
- 18) Naumann, P.
Cephalosporin-Antibiotika aus der
Sicht des Mikrobiologen
Int. J. Clin. Pharmacol., 11, 85-92,
1975
- 19) Naumann, P.
Kinetik der Cephalosporine im mensch-
lichen Organismus
Int. J. Clin. Pharmacol., 16, 113-115,
1967
- 20) Naumann, P.
Bakteriologische und pharmakologische
Eigenschaften der neuen Cephalospo-
rin-Antibiotika, 1. Mitteilung
Arzneimittelforschung, 7, 818-825,
1966

- 21) Naumann, P. Bakteriologische und pharmakologische Eigenschaften der neuen Cephalosporin-Antibiotika, 2. Mitteilung
Arzneimittelforschung, 8, 1099-1104, 1966
- 22) Naumann, P. Mikrobiologie und Pharmakologie der Cephalosporine
Int. J. Clin. Pharmacol., 19, 19-27, 1968
- 23) Perkins, R.L. Cephalothin and Cephaloridine: Comparative Clinical and Laboratory Appraisal
Int. J. Clin. Pharmacol., Sonderheft Cephalosporine, 49-57, 1968
- 24) Plaue, R.,
Fabricius, K.,
Wysocki, S. Cephalothinspiegel-Bestimmungen an menschlichen Geweben
Chirurg, 45, 274-278, 1974
- 25) Ram, M.D.,
Watanatittan, S. Cephalothin Levels in Human Bile
Archives of Surgery, 108, 187-189, 1974
- 26) Regamey, C. Die Cephalosporine aus der Sicht des Klinikers
Int. J. Clin. Pharmacol., 11, 93-102, 1975
- 27) Reilich, H. Erfahrungen mit Cephalothin unter besonderer Berücksichtigung der lokalen Anwendung
Int. J. Clin. Pharmacol., Sonderheft, Cephalosporine, 90-91, 1968

- 28) Saslaw, S. Cephalosporins
Medical Clinics of North America,
54, 1217-1225, 1970
- 29) Simon, C., Antibiotika-Therapie in Klinik und
Stille, W. Praxis
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 55-67,
1975
- 30) Spitzzy, K.H. Cephalosporine in der bakteriziden
Kurenbehandlung chronischer Infekte
Int. J. Clin. Pharmacol., Sonder-
heft Cephalosporine, 46-48, 1968
- 31) Stille, W., Argumente gegen eine Nephrotoxizität
Arndt, I. von Cephalothin und Gentamycin
Med. Welt, 44, 1603-1605, 1972
- 32) Walter/Heilmeyer Antibiotika-Fibel
4. Auflage, Georg-Thieme-Verlag,
Stuttgart, 232-240, 1975
- 33) Walters, E.W., Cephalothin, A New Semisynthetic
Romansky, M.J., Broad-Spectrum Antibiotic
Johnson, A.C. American Society for Microbiology,
706-715, 1962
- 34) Warnecke, B. Cefalotin im Antibiogramm
Arzneimittelforschung, 12, 1537-1541,
1967
- 35) Weinstein, L., Microbiological, Chemical, and Phar-
Kaplan, K. macological Properties and Use in
Chemotherapy of Infection
Annals of Internal Medicine, 72,
729-739, 1970

Herrn Professor Dr. med. Gerd Hegemann, Direktor der
Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg,
danke ich sehr herzlich für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Privat Dozent Dr. med. Erich Mühe, Oberarzt der
Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg,
danke ich sehr herzlich für die Zustimmung zum Thema und
Übernahme der Dissertation, sowie die jederzeit gewährte
Hilfe und vielfältige Unterstützung.

An dieser Stelle möchte ich auch den Operateuren und
Anaesthesisten der Chirurgischen Universitätsklinik
Erlangen-Nürnberg für die freundliche Unterstützung bei
der Durchführung der Arbeit danken.

Ebenso möchte ich mich bei meiner Kollegin Frl. cand. med.
Michaela Giering, die über das Thema der Serumkonzentra-
tionen genauer schreiben wird, für die gute Zusammenarbeit
bedanken.

L E B E N S L A U F

Am 5. Oktober 1949 wurde ich, Florence Maria Cheung Chi Fong als Tochter des Kaufmannes Chang Chen und seiner Ehefrau Wee Ying, geb. Wong, in Hong Kong geboren.

Vom Herbst 1956 an besuchte ich die Primary School (Grundschule) in meiner Heimatstadt und trat im September 1962 in die 1. Klasse der Englischen Schule über. Der Beruf meines Vaters führte uns 1965 nach Deutschland. Nach sechsjährigem Besuch des Gymnasiums in Amberg habe ich das deutsche Abitur absolviert. Seit dem Wintersemester 1971/72 studiere ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg das Fach Medizin.

Im Wintersemester 1973/74 legte ich das Physikum ab. Nach 2 Semestern bestand ich den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und nach weiteren 4 Semestern den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Nach Ableisten der praktischen Ausbildung als Medizinalpraktikantin an den Universitätskliniken in Erlangen für Innere Medizin, Chirurgie und Kinderheilkunde, legte ich im Oktober 1978 den dritten Abschnitt des Staatsexamens ab.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990